

胃癌の腹膜再発予防に対する OK-432腫瘍内投与の意義

九州大学医学部第2外科

馬場 秀夫 是永 大輔 大野 真司 斎藤 純
渡辺 昭博 岡村 健 杉町 圭蔵

国立病院九州がんセンター

辻 谷 俊 一

ENDOSCOPIC INTRATUMORAL INJECTION OF OK-432 PREVENTS PERITONEAL RECURRENCES IN PATIENTS WITH GASTRIC CARCINOMA

Hideo BABA, Daisuke KORENAGA, Shinji OHNO,
Atsushi SAITO, Akihiro WATANABE, Takeshi OKAMURA and Keizo SUGIMACHI

Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Kyushu University

Shunichi TSUJITANI

National Hospital Kyushu Cancer Center

Stage III 胃癌治癒切除例49例中15例に、術前 OK-432腫瘍内投与を行った。5年生存率は OK-432非投与群の36.5%に比べ、投与群では73.3%と有意に良好であった ($p < 0.05$)。術後再発率は投与群27%、非投与群56%であり、投与群に明らかな腹膜再発が認められなかったのに対し、非投与群では58% (11/19) が腹膜再発で死亡した。次に腹膜再発動物モデルを作成し OK-432による腹膜再発予防効果を検討した結果、OK-432腫瘍内投与の場合には腫瘍縮小効果が認められたのみであったが、腹腔内投与と腫瘍内投与を併用した場合には著しい抗腫瘍効果と生存率の延長が得られた。以上より OK-432腫瘍内投与は Stage III 胃癌の予後を改善し、さらに今後腹腔内投与の併用により、腹膜再発予防効果が高まる可能性が示唆された。

索引用語：胃癌，腹膜再発，OK-432

I. 緒 言

漿膜浸潤陽性胃癌は例え治癒切除がなされても術後高率に腹膜再発を来し、予後不良であり、術後遠隔成績向上の為に腹膜再発予防を目的とした有効な補助療法の確立が必要である。胃癌の補助化学療法は従来から積極的に行われてきたが、近年、術後の再発転移を防止する目的で免疫療法が使用されるようになってきた。とりわけ免疫賦活剤を癌局所に注入する局所免疫療法は、1970年に Morton¹⁾が皮膚 melanoma に対

し BCG の腫瘍内投与を行い、腫瘍の縮小効果を報告して以来注目を集めている。

一方、溶連菌 Su 株由来の OK-432は宿主介在効果と弱いながらも直接抗腫瘍効果を併せもつ免疫賦活剤であり、すでに胃癌領域において腫瘍内投与による腫瘍縮小効果、ならびに所属リンパ節のリンパ球活性化の事実が報告されている²⁾。このような局所免疫療法は、免疫賦活剤を癌局所に注入し活性化された免疫担当細胞を効率よく誘導し、さらに癌細胞と効果的に接触させることにより抗腫瘍効果を期待するものであるが、癌の再発予防に関する効果についてはいまだ一定の見解は得られていない。

そこでわれわれは、術前経内視鏡的に OK-432を腫瘍内投与された進行胃癌患者を対象とし、OK-432腫瘍

*第32回日消外会総会シンポ1・漿膜露出胃癌治療の工夫

〈1988年10月12日受理〉別刷請求先：馬場 秀夫
〒812 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部
第2外科

図1 腹膜再発動物モデルの作成

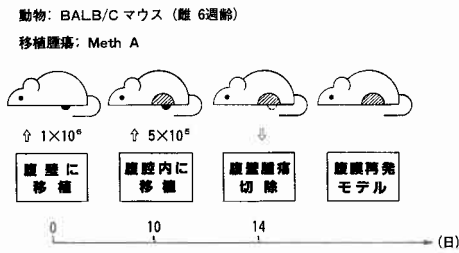
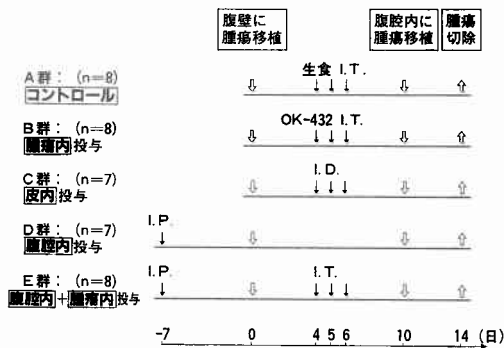


図2 実験スケジュール



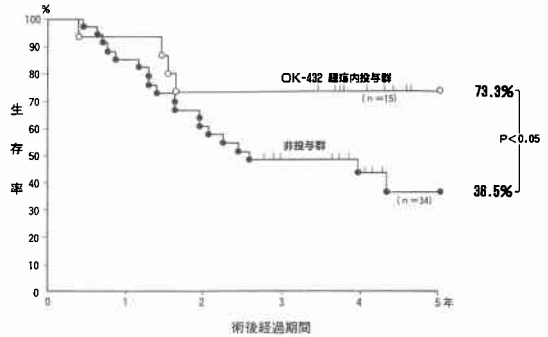
内投与の意義を術後生存率および腹膜再発予防効果の観点より検討した。また腹膜再発動物モデルを作成し、OK-432腫瘍内投与の有効性を確認するとともに、さらに効果的な投与方法について検討したので報告する。

II. 対象と方法

1. 臨床: 昭和55年より57年までに九州大学第2外科にて治癒切除のなされた Stage III 胃癌49例中15例に OK-432を術前約1週間前に経内視鏡的に腫瘍内投与した。OK-432は5~10KEを使用直前に生食2mlに溶解し、腫瘍周囲の数箇所へ局注した。その治療効果については5年生存率と再発形式の面より分析した。

2. 動物実験: 6週齢の雌、BALB/C マウス(20~25g)に同系の Meth A 腫瘍線維肉腫を用いて腹膜再発モデルを作成した。まず0日目に Meth A 腫瘍を1×10⁶個腹壁皮内に移植しこれを原発巣と見なした後、10日目に同腫瘍を5×10⁶個腹腔内に移植し、14日目に腹壁腫瘍を切除して腹腔内だけに腫瘍の残存する状態を作成し、これを腹膜再発モデルとした(図1)。このモデルを用いて OK-432腫瘍内投与の効果をも以下の5群で比較検討した。A群: 生食連続3日腹壁腫瘍内投与(n=8), B群: OK-432 1KE/日連続3日腹壁腫瘍内投与(n=8), C群: OK-432 1KE/日連続3日皮内投与(n=7), D群: OK-432 1KE 1回腹腔内投与(n=7), E群:

図3 OK-432術前腫瘍内投与の有無別にみた stage III 胃癌治癒切除症例の予後



OK-432 1KE 1回腹腔内投与および1KE/日連続3日腹壁腫瘍内投与(n=8)。各治療群における薬剤投与の時期については図2に示す。OK-432による抗腫瘍効果は、腫瘍移植後13日目の腫瘍体積と60日目の生存率にて判定した。

III. 結果

1. 臨床

(1) 5年生存率と背景因子

Stage III 胃癌治癒切除例における OK-432術前腫瘍内投与群と非投与群・の遠隔成績を検討したところ、OK-432投与群の5年生存率は73.3%であり、非投与群の36.5%に比べ有意に良好であった (p<0.05) (図3)。そこで OK-432投与群と非投与群の背景因子を比較検討してみたが、いずれの因子においても有意差は認められなかった(表1)。また術後補助免疫化学療法の有無についてみると、OK-432投与群の15例中14例(93%)、非投与群34例中31例(91%)に MMC, FT207, PSK などの薬剤が投与されていたが、両群間に有意差は認められなかった。

(2) 術後再発率および再発形式

表2は OK-432腫瘍内投与群と非投与群の術後再発率および再発形式を示す。OK-432投与群で再発を来したのは15例中わずか4例(27%)のみであったが、非投与群では34例中19例(56%)と高率に術後再発が認められた。再発形式をみると、投与群では明らかな腹膜再発は認められなかったのに対し、非投与群では19例中11例が腹膜再発のため死亡した。

2. 動物実験

(1) OK-432投与方法別の抗腫瘍効果

BALB/C マウスに Meth A 腫瘍を1×10⁶個腹壁皮内移植後13日目における腹壁腫瘍体積を OK-432投与

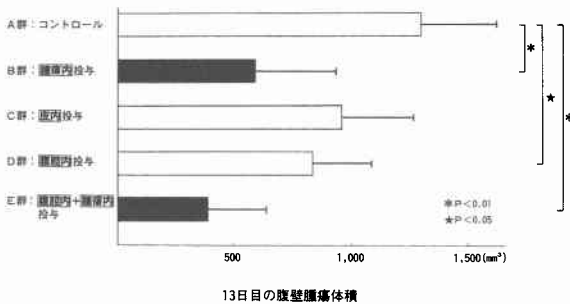
表1 OK-432術前腫瘍内投与群と非投与群の背景因子

		(stage III, 治癒切除, S55-57年)		
		症例数 (%)		p値
		投与群	非投与群	
性	男	11 (73)	24 (71)	N.S.
	女	4 (27)	10 (28)	
肉眼型	Borrmann I	0 (0)	2 (8)	N.S.
	II	6 (40)	6 (28)	
	III	7 (47)	10 (28)	
	IV	1 (7)	8 (24)	
	V	1 (7)	5 (15)	
深達度	pm	1 (7)	1 (3)	N.S.
	ss	2 (13)	2 (8)	
	se	12 (80)	31 (81)	
リンパ節転移	n 0	3 (20)	8 (24)	N.S.
	n 1	4 (27)	11 (32)	
	n 2	8 (53)	15 (44)	
組織型	高分化	1 (7)	8 (24)	N.S.
	中分化	4 (27)	4 (12)	
	低分化	10 (87)	22 (65)	
INF	G	1 (7)	2 (8)	N.S.
	B	7 (47)	10 (28)	
	γ	7 (47)	20 (58)	
根治度	絶対治癒	10 (87)	21 (62)	N.S.
	相対治癒	5 (33)	13 (38)	
計		15 (100)	34 (100)	

表2 OK-432術前腫瘍内投与と非投与群の再発形式

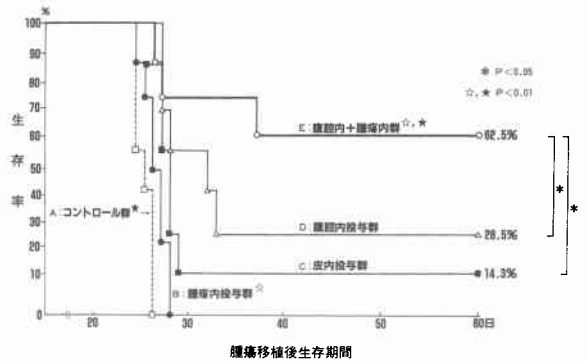
		(stage III, 治癒切除例, S 55-57年)		
		症例数 (%)		p値
		投与群	非投与群	
再発 (+)	腹膜播種	0 (0)	11 (32)	N.S.
	肝転移	2 (13)	2 (8)	
	分類不能	2 (13)	6 (18)	
再発 (-)		11 (73)	15 (44)	
計		15 (100)	34 (100)	

図4 OK-432投与法別腹壁腫瘍体積 (13日目)



法別に検討した(図4), 各群の腫瘍体積はA: コントロール群1302±326mm³, B: OK-432腫瘍内投与群593±350mm³, C: 皮内投与群965±302mm³, D: 腹腔内投与群837±256mm³, E: 腹腔内投与+腫瘍内投与群384±244mm³であり, 特に腫瘍内投与および腹腔内投与+腫瘍内投与で著明な腫瘍縮小効果が認められた(p<0.01).

図5 腹膜再発動物モデルの生存曲線



(2) OK-432投与法別の腹膜再発予防効果

図5に腹膜再発動物モデルの治療法別生存曲線を示す。A: コントロール群では全例が30日以内に癌性腹水のため死亡したのに対して, 他の治療群ではいずれも生存期間の延長が認められた, 特にE: 腹腔内投与+腫瘍内投与群の60日生存率は62.5%であり, D: 腹腔内投与群 (p<0.05) あるいはB: 腫瘍内投与群 (p<0.01) に比べ有意に高い生存率が得られた。

IV. 考察

一般に, 癌組織内にリンパ球浸潤が強く認められている症例は予後がよいことが知られている³⁾, これは癌に対する宿主の免疫反応と考えられ, 宿主が腫瘍細胞を認識する場として最も重要なのは腫瘍増殖局所であることを示している。したがって免疫賦活剤を腫瘍内投与することにより局所での宿主の免疫学的反応をより効果的に誘導できれば, 予後の改善につながる事が期待される。

今回, われわれは Stage III 胃癌における OK-432術前腫瘍内投与の効果を検討したところ, OK-432投与群は非投与群と比較し, 有意に良好な5年生存率が得られた。鈴木らの報告⁴⁾によると胃癌の所属リンパ節におけるキラーT細胞がOK-432腫瘍内投与によって増加する事が証明されている。この事実を考慮すると, OK-432腫瘍内投与による予後の向上は術後リンパ節再発の抑制によるものではないかと推察される。しかしながら本研究に関する限り, OK-432腫瘍内投与群の再発形式は非投与群に比べ腹膜再発が著明に減少しており, いかなる作用機序によるのかは判然としないが, リンパ節再発に対してよりむしろ腹膜再発の予防に関与している可能性が示唆された。われわれのこれまでの一連の研究結果をみると, Stage III 胃癌のうち抗原

提示作用をもつランゲルハンス細胞の腫瘍内浸潤密度が高い症例では術後再発が少なく予後良好であり⁵⁾、さらにOK-432術前腫瘍内投与群では非投与群に比較して腫瘍内におけるランゲルハンス細胞の浸潤密度が高いことが報告されている⁶⁾。したがって現時点では、OK-432の腫瘍内投与により、ランゲルハンス細胞が腫瘍増殖局所に高密度に誘導され、宿主の免疫監視機構が効果的に作動した結果、術後再発、特に腹膜再発が減少したのではないかと考えている。

次に、さらに腹膜再発予防効果を高める投与方法を検討する目的で動物実験を行った。Ebinaら⁷⁾はマウスの左右両側腹部皮内におのおのMeth A腫瘍を移植し、一方の腫瘍内にOK-432を投与することで他側の腫瘍も自然退縮することを明らかにし、これによってOK-432腫瘍内投与が転移抑制効果をもつことが示唆された。われわれの作成した腹膜再発動物モデルは、このモデルを応用し、腹壁皮内と腹腔内にそれぞれ腫瘍を移植したものである。腹壁腫瘍内にOK-432を投与することが腹腔内に移植した腫瘍の増殖を阻止し、腹膜再発予防に有効であるかどうかを検討した結果、OK-432腫瘍内単独投与の場合には局所の腫瘍縮小効果が認められたのみであったが、腫瘍内投与に前感作として腹腔内投与を併用すると抗腫瘍効果が著明となり、さらに予後の向上が期待できることが明らかにされた。

Yamamotoら⁸⁾はOK-432の静注に前感作として腹腔内投与を併用すると腹腔内にTNFが誘導され、抗腫瘍効果の増強に有用であることを報告した。本研究の場合はOK-432腫瘍内投与の前感作として腹腔内投与を併用するものであり、投与経路に若干の相異があるものの両者の併用によって腹膜再発予防効果が著しく高まったことは興味深い。OK-432腫瘍内投与に腹腔

内投与を併用することにより腹膜再発予防効果が一層高まることが期待されるが、作用機序に関しては今後さらなる検討が必要であろう。

文 献

- 1) Morton DL, Eilber FR, Malmgren RA et al: Immunological factors while influence response to immunochemotherapy in malignant melanoma. *Surgery* 68: 158—164, 1970
- 2) 忌部 明, 隅井浩治, 春間 賢ほか: 胃癌に対するOK-432の内視鏡的局注療法の検討. *癌と化療* 13: 514—519, 1986
- 3) Black M, Freeman C, Mork T et al: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. *Cancer* 27: 703—711, 1971
- 4) 鈴木孝雄, 落合武徳, 浅野武秀ほか: 胃癌患者に対する免疫療法剤局所投与による所属リンパ節リンパ球の免疫学的分析. *日消外会誌* 20: 1682—1689, 1987
- 5) Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R et al: Langerhans' cell and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 59: 501—505, 1987
- 6) Tsujitani S, Okamura T, Baba H et al: Endoscopic intratumoral injection of OK-432 and Langerhans' cells in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 61: 1749—1753, 1988
- 7) Ebina T, Kohya H, Yamaguchi T et al: Antimetastatic effect of biological response modifiers in the "double grafted tumor system". *Jpn J Cancer Res* 77: 1034—1042, 1986
- 8) Yamamoto A, Nagamuta M, Usami H et al: Release of tumor necrosis factor (TNF) into mouse peritoneal fluids by OK-432, a streptococcal preparation. *Immunopharmacology* 11: 79—86, 1986